

مروری بر مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلیروزس

پوهندوی احمد فرید حبیب یار^۱، عبدالصبور نوری^۲

^۱دپارتمنت فارماکولوژی، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان
^۲محصل دپارتمنت فارماکولوژی، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان
ایمیل: drfaridhabibyar@gmail.com

چکیده

اتیروسکلیروزس یک مرض التهابی مغلق شرایین است که اکثراً باعث حمله قلبی و سکتہ دماغی نزد افراد مستعد می شود و سالانه جان هزاران تن را می گیرد. مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلیروزس در قسمت درک مریضی مذکور و کشف ادویه جدید برای آن از اهمیت زیادی برخوردار است. هدف از تحریر این مقاله، مطالعه‌ی نقش مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلیروزس می باشد. مطالعه‌ی این کتابخانه‌ی بوده و در تهیه آن از منابع معتبر علمی استفاده گردیده است. به اساس یافته‌ها چنین نتیجه‌گیری می شود که مدل‌های حیوانی اتیروسکلیروزس شامل ایجاد اتیروسکلیروزس با استفاده از رژیم‌های غذایی غنی از کولسترول، هایپرلیپیدیمی ارثی نزد خرگوش‌ها و موش‌ها، تغییرات جنتیکی نزد حیوانات، ارزیابی عملکرد اندوتیل نزد خرگوش‌های مبتلا به اتیروسکلیروزس و غیره می باشد. جهت کشف ادویه جدید از مدل‌های حیوانی خصوصاً مدل‌های موش‌های کوچک با منشأ ارثی بیشتر استفاده می گردد.

اصطلاحات کلیدی: اتیروسکلیروزس؛ مدل‌های حیوانی؛ کولسترول؛ مدل‌های جنتیکی؛ کشف ادویه جدید

A Review of the Animal Models of Atherosclerosis

Assistant Prof. Ahmad Farid Habibyar¹, Abdul Sabor Noori²

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: drfaridhabibyar@gmail.com

Abstract

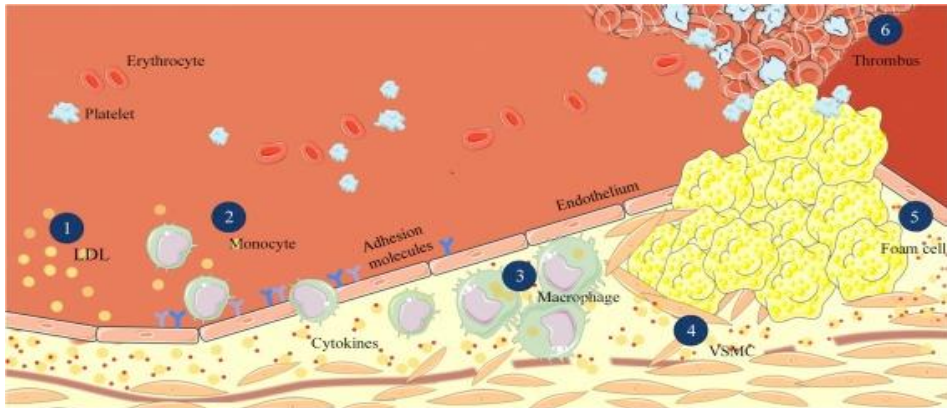
Atherosclerosis, a complex inflammatory disease of the arteries, poses a significant risk for cardiac attacks and strokes, claiming thousands of lives annually. Animal models of atherosclerosis have significantly contributed to our understanding of the disease and facilitated the discovery of new treatments. This study aims to review the pivotal role of animal models in drug research for atherosclerosis treatment, drawing upon pertinent literature sources. The findings of the study revealed several animal models utilized in atherosclerosis research, including those induced by cholesterol-rich diets, hereditary hyperlipidemia in rabbits and mice, genetic modifications, endothelial function alterations in rabbits with atherosclerosis, and intimal reactions following endothelial damage. Among these models, genetic variants are extensively employed. Animal models have played a crucial role in the discovery of new medications, leading to positive advancements in the treatment and comprehension of atherosclerosis progression. Through their contributions, animal models continue to be invaluable tools in advancing therapeutic interventions for this disease.

Keywords: Atherosclerosis; Animal Models; Cholesterol; Genetic Models; Discovering New Medicines

مقدمه

مریضی قلبی وعایی اتیروسکلروزس عامل اصلی مرگ‌ومیر در بین انسان‌ها شمرده می‌شود. مودل‌های حیوانی نشان داده اند که کولسترول و التهاب در روند مریضی نقش دارند (۱). اتیروسکلروزس یک مریضی التهابی مزمن است که اوعیه‌های بزرگ و متوسط را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر دو سیستم معافیتی ذاتی و کسبی دخیل هستند و اغلب در پاسخ به هایپرلیپیدمی فعال می‌شوند. اتیروسکلروزس با سخت شدن و باریک شدن لومن شریانی به دلیل رسوبات شحمی به نام پلاک‌هایی که در جدار داخلی شریان‌ها تشکیل می‌شود، مشخص می‌گردد. اتیروسکلروزس هسته‌ی اصلی مریضی‌های قلبی وعایی است که منجر به احتشای میوکارد، سکته دماغی و مریضی اوعیه محیطی می‌شود. اتیروسکلروزس همه روزه بیشترین آمار قضیه‌های مرگ‌ومیر را در سطح جهان تشکیل می‌دهد. در این مرض در تحت و یا خود طبقه انتیما صفحات سخت زرد رنگ و شکنند تشکیل می‌نماید که به نام اتیروما یاد می‌شود، یک پلک اتیروما دارای هسته‌ی متمرکز زرد لپیدی بوده و از کولسترول و ایسترهای آن تشکیل شده و از طرف محیط توسط یک پوش سخت سفید رنگ فیروزی پوشیده شده است (۲،۳).

علت دقیق اتیروسکلروزس هنوز مورد بحث است. از دیدگاه پتالوژیک، اتیروسکلروزس به عنوان یک مریضی التهابی مزمن زیدخل در اختلال عملکرد حجرات اندوتیلیال، ارتشاح لپیدی، جذب ماکروفاژها و مهاجرت حجرات عضله ملسا وعایی تعریف شده است. حجرات اندوتیلیال وعایی تحت اثر عوامل متعدد مانند استرس میخانیکی، اکسیداتیف استرس دچار اختلال عملکرد می‌شوند. لپید تغییر یافته در خون وارد لایه اندوتیلیال می‌شود و حجرات اندوتیلیال را تنبیه می‌کند تا کیموکین‌ها و مالیکول‌های چسپنده را آزاد کنند که مونوسیت‌های خون را برای مهاجرت به انتیما و تبدیل به ماکروفاژها استخدام می‌کند (شکل ۱). دواهای مختلف از جمله ستاتین‌ها، ریزین‌ها و غیره باعث کاهش شحم خون (کولسترول و تری‌گلیسریدها) شده و سبب کنترل مریضی اتیروسکلروزس می‌گردد. با این حال، ادویه فعلی بعضاً دارای عوارض جانبی جدی بوده و می‌توانند مشکلات جدی را به بار بیاورند. بنابر این، لازم است تا تحقیقات جدید پیرامون پتالوژی و تأثیرات ادویه جدید انجام گردد. از همین جاست که نیاز مبرم به استفاده از مودل‌های حیوانی در این مریضی احساس می‌گردد.



شکل ۱: پیشرفت معمول اتیروسکلروزس در انسان، (۱) مرضی به طور کلی با تجمع و شروع تغییر ذرات لیپوپروتئین تحت فعال شدن سایتوکین های موضعی، (۲) چسب و نفوذ مونوسیت ها در سراسر اندوتیل، (۳) تبدیل مونوسیت ها به ماکروفاژها و جذب LDL تغییر یافته به واسطه آخذه علت تشکیل فوم سل های مملو از شحم، (۴) VSMC (حجرات عضله مسلما اوعیه) مهاجرت به داخل انتیما و ایجاد متریکس خارج حجروی، (۵) تجمع فوم سل ها و مهاجرت و تکثیر VSMC، پیشرفت ضایعات رگ های چربی به ضایعات فیبرواتیروما با یک کلاه فایبری، (۶) در میان ضایعات پیچیده، برخی از ضایعات آسیب پذیر ممکن پاره و سبب ایجاد ترومبوز روی هم (۴)

علاوه بر آن مودل های حیوانی برای تحقیقات در جهت درک بهتر اتیروسکلروزس انسانی مهم هستند. به همین دلیل تلاش های زیادی برای شناسایی و مشخص کردن انواع مناسب به عنوان مودل های حیوانی انجام شده است. یک مودل حیوانی مطلوب اتیروسکلروزس انسانی باید دارای چندین ویژگی مهم باشد، از جمله به دست آوردن و نگهداری آن با هزینه معقول باشد. کار کردن بالای آن آسان باشد، و اندازه مناسب برای انجام تمام دست کاری های آزمایشی پیش بینی شده باشد. در حالت مطلوب، حیوان باید در یک محیط تجربی تولید مثل کند و ویژگی های جنتیکی کاملاً مشخصی داشته باشد. در نهایت مودل حیوانی باید مهم ترین جنبه های روند مرضی را با انسان به شکل مشترک داشته باشد (۴). اولین مودل حیوانی که برای تحقیقات اتیروسکلروزس مورد استفاده قرار گرفت، خرگوش بود که توسط ایگناتوفسکی ایجاد شد. در این مودل تشکیل قرحه در جدار ابهر خرگوش های را که از رژیم غذایی غنی شده با پروتئین حیوانی (عمدتاً گوشت، شیر و زردی تخم مرغ) تغذیه می کردند، نشان داد. انواع مختلف حیوانات؛ مانند موش، موش صحرائی، خوک چه هندی، همستر، پرندگان، سگ ها و پستانداران غیر انسانی به عنوان مودل های آزمایشی برای تصلب شرایین مورد استفاده قرار گرفته اند (۵، ۶). در کشور عزیز ما بنابر مشکلات زمینه تحقیقات روی مودل های حیوانی کم تر فراهم بوده و معلومات اندک پیرامون مودل های حیوانی به السنه ملی موجود می باشد. لذا ایجاب می نماید تا معلومات پیرامون مودل ها به السنه

ملی تهیه و مفهوم ایجاد زمینه تحقیقات روی حیوانات فراهم گردد. بنابراین، هدف از تحریر این مقاله، مروری بر مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلروزس می‌باشد.

مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلروزس

اتیروسکلروزس ناشی از تغییر رژیم غذایی نزد حیوانات

از جمله شایع‌ترین مدل‌های حیوانی مریضی اتیروسکلروزس یکی آن ایجاد این مریضی با استفاده از رژیم غنی از مواد شحمی خصوصاً کولسترول می‌باشد. چنانچه در یکی از تحقیقات مرتبط دریافت گردیده است که مصرف شحمیات اشباع شده با تعداد کالوری نورمال برای متابولیزم گلوکوز و لیپید مضر بوده و حتی بدون چاقی نیز باعث ایجاد اختلالات مشابه به سندروم متابولیک می‌شود. این اختلالات متابولیک باعث افزایش اتیروسکلروزس می‌شود (۷).

۱. ایجاد اتیروسکلروزس نزد خرگوش‌ها و سایر حیوانات با استفاده از رژیم غذای غنی از کولسترول

هدف و علت

اگر خرگوش‌ها توسط مواد غنی از کولسترول تغذیه شوند، به زودی نزد شان هایپرکولسترولیمی و اتیروسکلروزس دیده می‌شود. این باعث شده تا اکثریت دانشمندان برای تحقیقات خود این حیوانات را انتخاب نمایند و آن‌ها می‌خواهند که پوتانشیل و تأثیر ادویه ضد اتیروسکلروزس را مطالعه نمایند.

طرز العمل

در این تجربه خرگوش‌های سفید زیلانند جدید که دارای عمر ۱۰-۱۸ هفته باشند، استفاده گردیده و از بین این حیوانات آن‌هایی انتخاب می‌شوند که تغییرات وزنی نزد شان کم باشد. در آغاز تجربه برای تعیین سویه کولسترول، کولسترول مجموعی، گلسیرید مجموعی و سویه شکر خون از ورید گوش این حیوانات یک مقدار خون اخذ می‌گردد.

رژیم این خرگوش‌ها از غذای تجارتي به یک رژیمی که ۳، ۰، ۲- فیصد کولسترول داشت، تغییر داده می‌شود. رژیم فوق توسط این حیوانات به مدت ۱۰-۱۲ هفته گرفته می‌شود. گروپ دیگر از این حیوانات به رژیم نورمال قرار داده می‌شود. بعد از ختم این دوره، خون این خرگوش‌ها جهت آنالیز لابراتواری گرفته شد و دیده می‌شود که سویه کولسترول و ترای گلسیرید نزد این حیوانات چندین برابر نسبت به حالت اولی افزایش پیدا کرده است. جهت آنالیز شریان ابهر این حیوانات را کشته و ابهر قفس سینه شان را بیرون نموده، انساج اطراف را پاک و به صورت طولانی قطع می‌گردد و به خاطر تثبیت ابهر از فورم الدیهاید استفاده می‌شود. انساج توسط روغن سرخ رنگ آمیزی می‌شود. فیصدی سطح انتیما که توسط ضایعات مثبت روغن سرخ پوش شده توسط (planimeter) وسیله اندازه‌گیری کمپیوتری محاسبه

می گردد و دیده می شود حیواناتی که توسط غذای نارمل تغذیه شده اند، در آن ها هیچ رنگ آمیزی دیده نمی شود، ولی آن های که توسط رژیم غنی از کولسترول تغذیه شده بودند، نزد آن ها رنگ آمیزی دیده می شود.

تغییرات روش

خروس ها از حیوانات مستعد به ایجاد اتیروسکلیروزس ناشی از رژیم های غنی از کولسترول هستند. هم چنان نزد این حیوانات می توان اتیروسکلیروزس را با دوزهای بلند ایستروجن و بدون گرفتن رژیم غنی از کولسترول ایجاد کرد (۸).

پیگن و همکارانش (۱۹۸۷) ضایعات مقداری اتیروسکلیروزس را در موش ها توصیف کردند. این حیوانات دارای ضایعات اتیروسکلیروزس در شریان ابهر نزدیک قلب خود بودند، بعد از دریافت رژیم غنی از کولسترول توسط این حیوانات به مدت ۱۴ هفته تغییر مذکور دیده می شود و پس از گذشت ۹ هفته دریافت این رژیم نزد این حیوانات ضایعات اتیروجنیک افزایش می یابد.

ارزیابی

یافته های ارزیابی به صورت انحراف معیاری (Standard division) بیان شده و ارزیابی احصائیوی توسط تست های Dunnett و یا Scheffes انجام می شود و مقدار $p < 0.05$ از نظری آماری معنی دار در نظر گرفته می شود.

۲. ارزیابی عملکرد اندوتیل در خرگوش های مبتلا به اتیروسکلیروزس

هدف و علت

تغذیه خرگوش ها با استفاده از غذاهای حاوی کولسترول باعث ایجاد اختلال در اندوتیل شده که این اختلال ناشی از استیل کولین به میان می آید. از این پدیده برای بررسی چگونگی تأثیر دواهای توسعه دهنده وعایی و هم چنان برای وقایه با ACE inhibitor می توان استفاده کرد (۵).

طرز العمل

برای این تجربه از خرگوش های سفید زیلانند جدید با وزن ۳-۴ کیلو گرام استفاده می گردد. برای این حیوانات رژیم غنی از کولسترول در نظر گرفته می شود. این رژیم حاوی ۱ فیصد کولسترول، ۳ فیصد روغن ناریال می باشد، گروه دیگر از حیوانات در این وزن برای شان رژیم استاندارد در نظر گرفته شده و از آن ها به عنوان شاهد یاد می شوند. بعد از گذشت چندین هفته، سویه کولسترول در گروه اول ۳۰-۴۰ میلی گرام فی دیسی لیتر و در گروهی که به عنوان شاهد قبول شده بود ۹۰۰-۱۰۰۰ میلی گرام فی دیسی لیتر افزایش می یابد. در ختم دوره تداوی این حیوانات در حالی که سودیم پینتوباریتال را از طریق وریدی

دریافت می‌کردند، از بین برده می‌شوند. نمونه از قسمت پروکسیمال شریان ابهر قفس سینه گرفته شد، طوری که شریان ابهر قفس سینه به حلقه‌های ۲ میلی متر عرض برش شده و در دو وسیله اندازه‌گیری حاوی ۲۵ ملی لیتر مواد بفری شامل ۷،۴ میلی مول NaHCO_3 ، ۲۰ میلی مول NaCl ، ۱۱۳،۸ میلی مول KH_2PO_4 ، ۱،۲ مول KCl ، ۵،۵ میلی مول glucose همراه ۹۵ فیصد آکسیجن، ۵ فیصد کاربن‌دای‌اکساید، در pH ۷،۴ معلق شدند و دو ساعت بعد از ایجاد یک تنش پایدار، نوراپی نفرین به مقدار قابل ملاحظه (1×10^{-6} مولر) به آن اضافه می‌شود که باعث ایجاد یک انقباض ایزوتونیک زیر حد اکثر پایدار می‌شود، بعداً استیایل کولین به اندازه ۱۰ برابر دوز افزایشی اضافه می‌شود.

استرخای وابسته به غلظت ناشی از استیایل کولین در حلقه ابهر از خرگوش‌های حاوی کولسترویل بسیار مختل می‌شود، درحالی که انقباض به نوراپی نفرین فقط کمی کاهش می‌یابد.

ارزیابی

یافته‌ها توسط $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان می‌شود و با Students t-test برای یافته‌های غیر زوج مقایسه می‌شود. استفاده رژیم‌های غذایی غنی از کولسترویل باعث ایجاد اختلال در اندوتیل اوعیه شده که در این جا نقش استیل کولین نیز مهم است. از این گونه مودل‌ها برای بررسی تأثیرات ادویه توسعه‌دهنده وعایی و ادویه نهی‌کننده‌های انزیم تبدیل‌کننده انجیوتانسین استفاده می‌گردد. علاوه بر آن استفاده از بالون کتیتز نیز باعث آسیب اندوتیل و انتیما گردیده، تغییرات مشابه به اتیروسکلیروزس را نشان می‌دهد و از جمله حیواناتی که به این منظور استفاده می‌شود، خرگوش‌ها می‌باشند (۹).

۳. عکس‌العمل‌های انتیما پس از آسیب اندوتیل

هدف و علت

تلاش‌های زیادی برای آسیب رساندن به انتیمای حیوانات توسط دانشمندان مختلف صورت گرفته است. هدف از تلاش‌ها این بود که آن‌ها تشکل شحم و تغییرات انتیما که مشابه به اتیروسکلیروزس انسانی بود را مشاهده می‌کردند. یکی از تلاش انجام شده عبارت از تطبیق بالون کتیتز می‌باشد.

طرزاعمال

درین تجربه از خرگوش‌های مذکر زیلانند جدید با وزن ۲ - ۳،۵ کیلوگرام و موش‌های مذکر از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۳۵۰ - ۴۰۰ گرم استفاده می‌گردد. نزد این حیوانات از Embolectomy Catheter (تطبیق کتیتز با استفاده از عمل جراحی) استفاده شده است. سایز این کتیتز برای خرگوش‌ها ۴ French و برای موش‌ها در حدود ۲ French در نظر گرفته می‌شود. برای انجام این تجربه، حیوانات مذکور انسیتیژی عمومی را دریافت کردند، کتیتز از شریان فیمورال طرف راست به قوس ابهر منتقل

می شود. پس از داخل شدن هوای اتاق در داخل کتیتر، این کتیتر به قسمت انشعاب Iliac (شریانی که قسمت‌های تحتانی بدن را خون‌رسانی می‌کند) کشیده شده، تخلیه شده و خارج می‌شود. بعد از یک‌جا کردن $[3H]$ Thymidine با DNA خرگوش یا موش صحرایی ۴۸ ساعت بعد از تطبیق بالون کتیتر ابهر این حیوانات اندازه‌گیری می‌شود و حیوانات ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل وریدی $[3H]$ Thymidine کشته می‌شوند. قسمت انتیما، میدیا از بقیه ابهر توسط خراشیدن با فورسپس جدا می‌شود، فعالیت خاص $[3H]$ Thymidine در DNA پس از استخراج DNA در انساج Homogenate شسته شده با اسید پرکلوریک داغ تعیین می‌شود و DNA به روش Diphenylamine گفته می‌شود. برای بررسی تست‌های هستولوژیک و برای حیوانات ۲ هفته بعد از تطبیق بالون کتیتر به صورت داخل وریدی هیپارین ۵۰۰ یونت فی کیلوگرام تزریق می‌شود. سپس برای آنالیز کشته می‌شوند و بعداً Fixative (۲ glutaraldehyde) فیصد در بفر فسفات (۱،۰ مولر و ۷،۴ pH) با فشار ثابت ۱۰۰ ملی لیتر جیوه از طریق یک کنول کاروتید تزریق می‌گردد. درین حالت فشار ابهر در محل برای مدت ۶۰ دقیقه ثابت می‌شود. تکثر انتیما در ابهر فوقانی بطنی و در ابهر تحتانی بطنی و نیمه راه بین این نقاط اندازه‌گیری می‌شود.

ارزیابی

ترکیب کردن $[3H]$ Thymidine و تکثر انتیما بین حیوانات تحت معالجه با دوا و حیوانات شاهد مقایسه می‌شود.

در کنار مدل‌هایی که در فوق ذکر گردید انواع مدل‌های دیگر نیز وجود دارد که در این اواخر جهت انجام تحقیقات از آن‌ها استفاده می‌گردد. از آن جمله مدل‌سازی اتیروسکلیروزس در حیوانات اصلاح شده جنتیکی می‌باشد. مدل‌های حیوانی جنتیکی موجود تا به امروز می‌توانند تمام مراحل رشد پلاک را شبیه‌سازی کنند. این مدل‌ها فرصتی برای مطالعه پتوجنیز تشکیل قرحه، میکانیزم‌های آسیب‌پذیری پلاک و ارزیابی تخنیک‌های تداوی و تصویربرداری جدید فراهم می‌کنند. هر مدل از نظر پوتانشیل و امکانات کاربردی متفاوت است. درک خوب شباهت‌ها و تفاوت‌های بین مدل حیوانی و مریضی انسانی خیلی مهم است (۱۰). حیواناتی که به این منظور استفاده می‌شوند؛ شامل موش‌ها و خرگوش‌ها بوده که در تعداد زیادی از مدل‌های ارثی مریضی اتیروسکلیروزس استفاده می‌شوند.

اتیروسکلیروزس ناشی از تغییرات جنتیکی نزد حیوانات

چندین مدل حیوانات ترانس جنیک در دهه‌های گذشته ایجاد شده است. زیادتر درین تجارب از خرگوش‌ها و موش‌ها استفاده شده است. این مدل‌ها استفاده وسیع دارند که با حذف شدن APO-E تشریح می‌گردد، چون نزد این حیوانات آخذه‌های APO-E حذف گردیده است. بنابراین، سویه

کولسترول پلازما به صورت خودبخودی نزد این حیوانات بلند می‌رود. حتی می‌توانند که در جریان ۳-۴ ماه به طور منظم اتیروسکلیروزس را ایجاد کنند. دیده می‌شود که انکشاف اتیروسکلیروزس نزد این‌ها مشابه به اتیروسکلیروزس است که به صورت هستولوژیک نزد انسان‌ها به وجود می‌آید.

Walsh و همکارانش (۱۹۸۹) و Rubin و همکارانش (۱۹۹۱) جن اپولیپوپروتین A-1 انسان را در موش انتقال کردند و در نتیجه دیده شد که سویه HDL پلازما نزد این موش‌ها بلند شده است.

Linton و همکارانش (۱۹۹۳) وقتی که اپولیپوپروتین B48 و اپولیپوپروتین B100 انسان را به موش‌های که نزد آن‌ها آخذهای APO-E حذف گردیده بود و انتقال دادند، این حیوانات هایپرلیپیدیمی و اتیروسکلیروزس شدید را نشان دادند (۱۱).

۱. هایپرکولسترولیمی ارثی نزد موش‌ها

هدف و علت

این مدل توسط مولر و همکارانش در سال ۱۹۷۹ شرح داده شده است. هایپرکولسترولیمی نزد این حیوانات ناشی از کم کردن کتابولیزم شیلومایکرون و LDL است که در اثر کم کردن کتابولیزم این لیپوپروتین‌ها سویه آن‌ها در خون افزایش می‌یابد. از این مدل برای مطالعه دواهای کاهش‌دهنده شحم خون، به ویژه دواهای که برای کاهش غلظت پلازما از شیلومایکرون و LDL طراحی شده‌اند، استفاده می‌گردد.

۲. هایپرکولسترولیمی ارثی نزد خرگوش‌ها

هدف و علت

این مدل توسط Wantana و همکارانش در سال ۱۹۷۷-۱۹۸۰ تشریح گردید. خرگوش‌های که این مدل نزد آن‌ها تجربه شد، به نام WHHL یاد می‌شدند. بسیاری از دانشمندان این مدل را بالای حیوانات تجربه کردند، هدف مدل این بود که دانشمندان می‌خواستند چگونگی پیشرفت اتیروسکلیروزس و هم‌چنان تغییرات نسجی و وظیفوی شریان ابهر را بدانند. دیده می‌شود که در سن ۱۰-۱۴ ماهگی حیوانات هوموزایگوت (حالتی در انتقال صفات جنیتیکی که در آن الیل‌ها به صورت یک‌سان و خالص به ارث می‌رسد) یک پلک اتیروماتوز را نشان می‌دهند که به صورت ناهم‌آهنگ در سطح لومن ابهر توزیع شده است و کولسترول سیروم ۴۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم فی دیسی لیتر افزایش می‌باشد.

مدل‌های حیوانی کوچک بیش‌تری در مورد میکانیزم اساسی ایجاد اتیروسکلیروزس اولیه فراهم کرده‌اند، اما به طور فزاینده‌یی استراتژی‌ها و ابزارهای تحقیقاتی جدید برای ترجمه این اکتشافات به پیش‌گیری و درمان بهتر اتیروسکلیروزس در انسان نیاز می‌باشد. چالش‌های کلیدی شامل درک بهتر پروسه‌های

اتیروسکلیروزس مؤخر، عوامل مؤثر بر بستر کرونری و انکشاف ابزار بیومارکر تصویربرداری قابل اعتماد برای نظارت بر اثرات دوا در انسان می‌باشد. مودل‌های حیوانی بزرگ کارآ اتیروسکلیروزس ممکن به مقابله با این مشکلات کمک کند. سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌های چشم‌گیری در ابزارهای ویرایش جین برای حیوانات بزرگ بوده‌ایم (۱۲).

۳. مودل‌های حیوانات بزرگ (خوک و پستانداران غیر انسانی)

اگرچه مودل‌های حیوانی کوچک بینشی در مورد میکانیزم که اتیروسکلیروزس را پیش می‌برند، ارائه کرده‌اند. استراتژی‌های بیشتر برای ترجمه این یافته‌ها به وقایه و تداوی بهتر اتیروسکلیروزس در انسان نیاز است. مودل‌های حیوانی بزرگ کارآ اتیروسکلیروزس ممکن برای مقابله با این چالش‌ها مفید باشد. در واقع، ترجمه دانش به‌دست آمده از مطالعات روی موش‌ها به توسعه دواهای اتیروسکلیروزس انسانی می‌تواند از ابزاری مانند مودل‌های خوک اتیروسکلیروزس استفاده کند. لذا نه تنها اثرات تداوی‌های دوايي اتیروسکلیروزس را می‌توان در چنین مودل‌ها مطالعه کرد، بلکه می‌توان نقاط پایانی تصویربرداری کلینیکی را نیز به‌عنوان ابزار رهنمایی برای آزمایش‌های کلینیکی فاز دوم ارزیابی کرد. ابزار ویرایش جینی برای حیوانات بزرگ امکان ایجاد خوک‌های کوچک اصلاح‌شده جینی را فراهم کرده‌اند که به اتیروسکلیروزس مبتلا می‌شوند و شباهت‌های زیادی به انسان‌ها از نظر تمایل به محل زخم و هستوپتالوژی دارند. به‌طور مثال، خوک‌های کوچک با بیان خاص کبدی D374Y-PCSK9 انسانی هایپرکولسترولیمی شدید و ایجاد ضایعات اتیروسکلروتیک پیشرونده را نشان می‌دهند. همراه با مودل‌های موجود اتیروسکلیروزس خوک که مبتنی بر جهش‌های خودبه‌خودی یا دیابت شدید هستند، چنین مودل‌ها ممکن رویکردهای جدیدی را برای تحقیقات ترجمه در اتیروسکلیروزس ارائه کنند. با این حال، کار با شادی‌ها سخت و بسیار تنظیم شده بوده و به مهارت‌های بسیار تخصصی در علوم آزمایشگاهی حیوانات نیاز دارد. بنابراین، این مودل‌ها زیاد مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. با این حال، چند سال پیش پستانداران غیر انسانی حذفی (Knock out) نیز ایجاد شده‌اند که ممکن علاقه به مودل‌های حیوانی بزرگ مبتلا به تصلب شرایین تسریع شده را تقویت کند (۱۳).

جدول ۱: مزایا و محدودیت‌های گونه‌های حیوانی پرکاربرد برای تحقیقات اتیروسکلیروزس (۱۳)

نوع	فواید	محدودیت‌ها	استفاده معمول
موش	اطلاعات صریح جینومی، دستکاری آسان جین، کم هزینه، پرورش آسان	میتابولیزم لیپوپروتئین با انسان متفاوت است. محل پلاک با مکان انسان متفاوت است. نمونه‌های حیوانی محدود برای مطالعه؛ مشکل در تحقیق اوعیه کرونر	بررسی عملکرد جین، مطالعات بر روی انواع سلول‌های خاص، مطالعات مسیر سیگنال دهی
خرگوش‌ها	تشکل خودبخودی پلاک، بیان CETP، پرورش آسان، امکان مانتیورینگ قرحات توسط سونوگرافی یا ام آر آی	خرگوش‌های همزاد که به راحتی به دست نمی‌آیند، اصلاح جین محدود است. کمبود لیپاز کبدی	مطالعه فارمکولوژیک
پستانداران غیر انسانی	پروسه آسیب‌شناسی انسان را حداکثر شبیه‌سازی می‌کند. تصویربرداری غیر تهاجمی امکان‌پذیر است	قیمت، مسایل اخلاقی و رفاهی، زمان طولانی مدل‌سازی	مطالعه فارمکولوژیک، مطالعه اجتماعی و رفتاری
خوک یا سگ	پروفایل لیپیدی مشابه بدن انسان، محل پلاک نزدیک به آن در انسان. تصویربرداری غیر تهاجمی امکان‌پذیر است	اصلاح جین محدود، قیمت، هزینه‌های تغذیه	مشاهده مداوم قرحات

CETP، پروتئین انتقال ایستر کولسترول.

همه مدل‌های تشریح شده اتیروسکلیروزس بر کولسترول خون به‌عنوان یک عامل محرک اصلی تکیه دارند و این یکی از محدودیت‌های حیاتی است؛ زیرا مریضی واقعی معمولاً چند عاملی است. در مطالعات آینده، گنجاندن سایر عوامل خطر اتیروسکلیروزس ممکن به مودل‌های بهتری از این مریضی پیچیده با اعتبار ترجمه بالاتر منجر شود. علاوه بر این، هدف قرار دادن تداوی کاهش لیپوپروتئین با کثافت پایین برای افراد در معرض خطر به دلیل فقدان روش‌های حساس تشخیصیه و خاص که بتواند اتیروسکلیروزس خاموش را قبل از رویدادهای کلینیکی تهدیدکننده‌ی حیات تشخیص دهد، چالش برانگیز است. برای حل این مشکل به مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد (۱۴).

نتیجه‌گیری

اتیروسکلیروزس یک مرض التهابی مغلق است که اکثراً باعث حمله قلبی و سکتة دماغی نزد افراد مستعد می‌شود. چون مرگ و میر ناشی از این مرض سالانه بسیار بلند است، ایجاب می‌کند که برای تداوی آن دواهای جدید با میکانیزم‌های مختلفه کشف شود. برای کشف دواهای جدید خصوصاً در مراحل ما قبل کلینیکی نیاز مبرم به مودل‌های حیوانی احساس می‌گردد. مودل‌های حیوانی زیادی برای اتیروسکلیروزس، توسط دانشمندان پیشنهاد شده است. این مودل‌ها توسط مواد کیمیاوی و تغییرات جنتیکی به وجود می‌آیند. از حیوانات مختلف در مودل‌های تحقیقاتی استفاده به عمل می‌آید، از بین آنها زیادتر از موش‌ها و خرگوش‌ها، خوک و حتی شادی استفاده می‌گردد. دیده می‌شود که بیشترین استفاده را مودلهایی دارد که نزد موش‌ها با استفاده از تغییرات جنتیکی باعث ایجاد اتیروسکلیروزس نزد حیوانات می‌شوند.

1. Gisterå A, Ketelhuth DF, Malin SG, Hansson GK. Animal models of atherosclerosis—supportive notes and tricks of the trade. *Circulation Research*. 2022 Jun 10; 130(12):1869-87.
2. Kamal A. *Pathophysiology*. (2021) Sareer publications. 2(3); 120-124.
3. Getz, G. S., & Reardon, C. A. (2012). Animal Models of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(5), 1104. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.237693>.
4. Animal models in atherosclerosis research. *Experimental and Molecular Pathology*, 1983 42(1), 1-28. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(85\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0014-4800(85)90015-2).
5. Zhang, Y., Fatima, M., Hou, S., Bai, L., Zhao, S., & Liu, E. (2021). Research methods for animal models of atherosclerosis. *Molecular Medicine Reports*, 24(6). <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12511>
6. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017 Dec 5; 816:3-13. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. Epub 2017 May 5. PMID: 28483459.
7. Waqar, A. B., Koike, T., Yu, Y., Inoue, T., Aoki, T., Liu, E., & Fan, J. (2010). High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 213(1), 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.051>.
8. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017 Dec 5; 816:3-13. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. Epub 2017 May 5. PMID: 28483459.
9. Vogle HG. Drug discovery and evaluation: pharmacology assays.
10. Mushenkova, N. V., Summerhill, V. I., Silaeva, Y. Y., Deykin, A. V., & Orekhov, A. N. (2019). Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *American Journal of Translational Research*, 11(8), 4614-4633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731422/>.
11. Poznyak, A. V., Bharadwaj, D., Prasad, G., Grechko, A. V., Sazonova, M. A., & Orekhov, A. N. (2021). Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6702. <https://doi.org/10.3390/ijms22136702>
12. Shim, J., Al-Mashhadi, R. H., Sørensen, C. B., & Bentzon, J. F. (2016). Large animal models of atherosclerosis--new tools for persistent problems in cardiovascular medicine. *The Journal of pathology*, 238(2), 257–266. <https://doi.org/10.1002/path.4646>.
13. Zhao, Y., Qu, H., Wang, Y., Xiao, W., Zhang, Y., & Shi, D. (2020). Small rodent models of atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110426. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110426>.
14. Mushenkova, N. V., Summerhill, V. I., Silaeva, Y. Y., Deykin, A. V., & Orekhov, A. N. (2019). Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *American Journal of Translational Research*, 11(8), 4614-4633.
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731422/>.